



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180693

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/2019101174.pdf>

基于Notch/NF- κ B/NLRP3信号通路的 巨噬细胞活化与溃疡性结肠炎的研究进展

闫曙光¹, 许小凡¹, 李倩¹, 惠毅¹, 李京涛², 魏海梁³

(陕西中医药大学 1. 基础医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 附属医院肝病科, 陕西 咸阳 712000;
3. 附属医院普外科, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 溃疡性结肠炎是一种以腹泻、腹痛、脓血便为主要表现的肠道免疫炎症性疾病, 由巨噬细胞超活化所导致的非可控性炎症是溃疡性结肠炎发病和逐渐恶化的重要原因, 因此抑制巨噬细胞超活化是治疗溃疡性结肠炎的有效途径之一。Notch信号通路参与了调节巨噬细胞的免疫应答并促进炎症反应, NF- κ B信号通路是参与炎症反应的“明星通路”, NLRP3炎症小体参与了巨噬细胞的活化过程, 在已有的免疫炎症性疾病中Notch, NF- κ B, NLRP3炎症小体三者之间构成了上下游的信号转导通路, Notch可通过NF- κ B/NLRP3炎症小体信号通路调节巨噬细胞的活化。

[关键词] 溃疡性结肠炎; 巨噬细胞活化; Notch信号通路; NF- κ B信号通路; NLRP3炎症小体

Progress in the study of macrophage activation and ulcerative colitis from the Notch/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway

YAN Shuguang¹, XU Xiaofan¹, LI Qian¹, HUI Yi¹, LI Jingtao², WEI Hailiang³

(1. College of Basic Medicine, Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shanxi 712046; 2. Department of Hepatology, Affiliated Hospital, Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shanxi 712000; 3. Departments of General Surgery, Affiliated Hospital, Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shanxi 712000, China)

ABSTRACT

Ulcerative colitis is an intestinal inflammatory disease characterized by diarrhea, abdominal pain and purulent stool. Uncontrolled inflammation caused by macrophage hyper-activation is an important cause of ulcerative colitis. Therefore, inhibiting macrophage hyper-activation is an effective way to treat ulcerative colitis. Notch signaling pathway is involved in regulating the immune response of

收稿日期(Date of reception): 2018-11-27

第一作者(First author): 闫曙光, Email: ysg2002.student@sina.com, ORCID: 0000-0003-4694-6718

通信作者(Corresponding author): 惠毅, Email: drhy1982@163.com, ORCID: 0000-0001-5290-4077

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81403320, 81873233); 陕西中医药大学学科创新团队建设项目(2019-YL05)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81403320, 81873233) and the Construction of Discipline Innovation Team of Shanxi University of Chinese Medicine (2019-YL05), China.

macrophages and promoting inflammation. NF- κ B signaling pathway is the “star pathway” involved in inflammation. NLRP3 inflammatory body is involved in the activation of macrophages. Notch, NF- κ B and NLRP3 inflammatory bodies constitute the upstream and downstream signal pathways in the existing immune inflammatory diseases. Notch signal pathway can regulate the activation of macrophage via NF- κ B/NLRP3 inflammatory body signaling pathway.

KEY WORDS

ulcerative colitis; macrophage activation; Notch signaling pathway; NF- κ B signaling pathway; NLRP3 inflammatory body

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种反复发作的慢性肠道免疫炎症性疾病,是结肠癌发生的高危因素。流行病学研究^[1-2]显示,我国结肠炎和结肠炎相关肠癌的发病率呈上升趋势。巨噬细胞超活化所导致的非可控性炎症是UC反复发作以及结肠炎-癌恶性转化的重要原因^[3],巨噬细胞在炎症、炎-癌转化中越来越多地受到重视^[4-5]。

1 巨噬细胞超活化与UC

巨噬细胞超活化引起的炎症反应是UC发病和不断进展的主要原因^[6]。炎症是机体应对病原体感染和多种损伤因子产生的防御反应,适度的炎症反应有助于机体快速有效地清除各种病原微生物及潜在的危险,是机体保持健康的重要条件^[7]。炎症反应过重将无法清除病原微生物,导致机体长期处于感染状态,反应过重会引起机体损伤。UC与病原体入侵、环境因素、免疫紊乱等激活免疫细胞启动异常免疫反应有关,免疫细胞在清除病原体的过程中释放过量促炎因子,导致肠道长期处于非可控性炎症状态,进一步加剧黏膜屏障的破坏^[8]。病理学研究^[9-10]证实UC患者病变黏膜组织中存在大量免疫细胞的浸润,包括巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞及嗜酸细胞等,它们通过释放细胞因子、趋化因子、信号分子、血管生长因子等参与UC的发生发展及恶性转变过程,其中巨噬细胞发挥了重要作用^[11-14]。

UC属于慢性炎症,在炎症部位聚集了巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等多种细胞。巨噬细胞是存在于组织中的一种防御细胞,活化的巨噬细胞能释放各种生物活性产物,有利于吞噬和杀伤病原微生物,但超活化后生物活性产物过多则可导致严重的组织损伤^[15]。炎症部位的巨噬细胞活化后可释放60多种与慢性炎症反应相关的物质^[16],这些物质不但加重了炎症反应,同时也促进炎症不断进展,并最终为炎-癌转化提供了环境,抑制巨噬细胞超活化是治疗UC的有效途径之一。

2 NF- κ B和NLRP3介导巨噬细胞活化

巨噬细胞的活化主要通过细胞表面模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)对入侵的病原微生物进行识别,并将信号转导至下游启动固有免疫进程。宿主PRR主要有3类:Toll样受体(Toll-like receptor, TLRs)、维甲酸诱导基因1样受体、核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLRs)^[17]。这些受体介导了巨噬细胞的免疫进程,是巨噬细胞活化和功能实现的关键蛋白质,其中TLRs家族的TLR4和NLRs家族的NLRP3是与UC关系最密切的受体蛋白^[18-19]。

临床研究^[20]发现我国UC患者巨噬细胞中TLR4及其下游NF- κ B表达显著上调。NF- κ B活化后巨噬细胞会释放大量炎症介质和细胞因子如CCL2, COX-2, PGE2, TNF- α 等,这些物质可促进细胞的增殖和修复,过度活化的NF- κ B会引起炎症介质和细胞因子过度释放,最终形成非可控性炎症并导致UC的发生。持续的炎症阻碍了黏膜的再生,导致组织损伤,并最终使疾病朝着炎-癌转化的方向发展^[21]。NF- κ B信号通路是与参与炎症反应的“明星通路”,在巨噬细胞的活化过程中,上游的TLR4触发细胞内信号的转导,通过关键效应蛋白质髓系分化因子88、白介素-1受体相关激酶、肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)等进行上下游信号传递,最终激活NF- κ B。NF- κ B被活化会释放TNF- α , IL-1 β , IL-6和IL-10等炎症因子,这些炎症因子在UC和炎-癌转化过程中发挥重要作用^[22]。

NLRP3炎症小体是由NLRP3与衔接分子ASC和pro-caspase-1组成的大分子复合物,存在于免疫细胞的细胞质中。ASC含有2个结构域,即N端的PYD和C端的CARD,两者可以通过PYD-PYD或CARD-CARD结构域将受体蛋白质和pro-caspase-1连接起来形成炎症小体。炎症小体激活触发caspase-1对pro-IL-1 β 和pro-IL-18进行加工处理,从而使这些细胞因子活化并分泌,介导炎症反应^[23]。NLRP3炎症小体在巨噬细胞和肠道菌群之间发挥调节作用,可维持肠道内环境

的稳态,对实验性结肠炎具有保护作用,其功能缺陷可能导致UC的易感性增加。敲除小鼠NLRP3基因后,口服3%葡聚糖硫酸钠和2,4,6-三硝基苯磺酸灌肠后出现肠上皮完整性被破坏,病死率增加^[19]。NLRP3炎症小体可使caspase-1活化并释放促炎因子IL-1 β , IL-18,促进炎症反应的发生。但NLRP3炎症小体过度活化可使炎症朝着不可控的方向发展,最终转为慢性炎症,进而影响受损组织的修复。NLRP3炎症小体具有调控炎症反应进程的作用,是UC治疗的潜在靶点之一^[24]。

UC患者结肠黏膜细胞因子检测结果证实:由于巨噬细胞活化所引起的NF- κ B信号通路和NLRP3炎症小体激活,导致结肠受损部位TNF- α , IL-1 β , IL-18水平显著升高^[25]。同样的研究^[26]结果在动物模型上也得到了验证。由此可见,巨噬细胞超活化后,NF- κ B信号通路和NLRP3炎症小体被过度激活,释放大量的炎症因子是导致UC形成的主要原因。调节NF- κ B信号通路和NLRP3炎症小体的过度激活能有效治疗UC。研究^[27-28]表明当TLR4激活后,可通过NF- κ B促进NLRP3炎症小体各分子的转录和翻译,然后在炎症小体激活剂的作用下激活NLRP3炎症小体,进而将IL-1 β , IL-18释放至结肠损伤部位,促进局部炎症的进展,表明NF- κ B信号通路能调节NLRP3炎症小体的活化。

3 Notch/NF- κ B/NLRP3炎症小体信号通路

Notch信号通路由Notch受体、Notch配体和DNA结合蛋白3部分组成,其主要作用是调控胚胎发育和细胞分化,保持组织器官体内稳态。在哺乳动物体内,有4种Notch受体(Notch 1~4),广泛分布于人体的淋巴细胞、血管内皮细胞,肠上皮细胞中,其中Notch1主要分布在肠道中。Notch具有多种配体,在哺乳动物中有5种,分别是Jagged1, Jagged2, Dll1, Dll3和Dll4^[29]。Notch配体与受体结合后,在肿瘤坏死因子- α 转换酶(tumor necrosis factor alpha converting enzyme, TACE)作用下,Notch受体在细胞膜外被酶切,释放和Notch配体连接的胞外部分,随后在 γ -分泌酶作用下,胞内段被酶切,形成可溶性的胞内区域(Notch intracellular domain, NICD)并转移至核内,与转录抑制因子RBP-J结合,调节靶基因表达,发挥生物学效应。研究^[30]证实Notch通路的活化可以促进结肠上皮细胞的增殖,加速受损部位上皮细胞的修复,同时还能调节结肠上皮细胞的分化,尤其是在杯状细胞分化中起着决定性作用,而杯状细胞的减少是导致UC发生发展的重要原因。越来越

多的证据^[31]表明Notch信号通路还参与了巨噬细胞的免疫应答并促进炎症反应。

Notch可通过其配体Dll4促使巨噬细胞活化从而加重炎症反应,当阻断Dll4时,炎症反应明显减轻。研究^[32]发现Dll4通过NF- κ B信号通路促进炎症因子释放进而加重炎症反应。Monsalve等^[33]通过体外巨噬细胞发现,当采用脂多糖诱导巨噬细胞活化后,Notch信号通路中的Notch1受体表达升高的同时NF- κ B的活性也显著升高,且两者之间呈正相关。为进一步探讨Notch1受体与NF- κ B之间的关联性,黄超等^[34]证实活化的巨噬细胞中,Notch1通过TRAF6促进NF- κ B的表达,同时下游促炎因子TNF- α , IL-1 β , IL-6的表达也增加,阻断Notch1通路会降低其下游分子及NF- κ B的表达,最终使促炎因子的产生减少。这一系列结果表明Notch信号通路参与调控巨噬细胞的活化,NF- κ B是其下游的效应因子。在巨噬细胞中Notch可调节NF- κ B的激活,而NF- κ B又能调节NLRP3炎症小体的激活,Notch, NF- κ B, NLRP3炎症小体三者之间构成了上下游的信号转导通路,Notch可通过NF- κ B/NLRP3炎症小体信号通路调节巨噬细胞的活化,进而导致UC的发病。

4 结 语

在众多免疫炎性疾病活化的巨噬细胞中,Notch/NF- κ B/NLRP3通路已被证实,Notch作为潜在的治疗靶点受到了学界的重视^[35-37],但在UC中尚无相关报道。UC属于免疫炎性疾病,Notch/NF- κ B/NLRP3炎症小体信号通路参与了该病的发生发展,探寻在该病中Notch是否可通过NF- κ B/NLRP3炎症小体信号通路调节巨噬细胞的活化,可为UC的发病机制研究和治疗提供新的方向。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in china, 2015[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 李筱,沈秀云,高映,等.老年与非老年溃疡性结肠炎患者临床特征对比研究[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(7): 426-428.
LI Xiao, SHEN Xiuyun, GAO Yi, et al. Clinical characteristics of elderly and non-elderly patients with ulcerative colitis: a comparative study[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2017, 22(7): 426-428.
- [3] Eissa N, Hussein H, Kermarrec L, et al. Chromogranin-a regulates

- macrophage function and the apoptotic pathway in murine DSS colitis[J]. *J Mol Med*, 2018, 96(2): 183-198.
- [4] Wright SS, Trauernicht A, Bonkowski E, et al. Familial association of granulocyte-macrophage colony stimulating factor autoantibodies in inflammatory bowel disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 66(5): 767-772
- [5] Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis[J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 450-462
- [6] Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2012, 380(9853): 1606-1619.
- [7] Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis[J]. *Nature*, 2009, 457(7225): 36-37.
- [8] Lange KMD, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(2): 256-261.
- [9] Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and crohn's disease[J]. *Gut*, 2017, 66(5): 839-851.
- [10] Spalinger MR, Manzini R, Hering L, et al. PTPN2 regulates inflammasome activation and controls onset of intestinal inflammation and colon cancer[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(7): 1835-1848.
- [11] Gren ST, Grip O. Role of monocytes and intestinal macrophages in crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1992-1998.
- [12] Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology[J]. *Lancet*, 2007, 369(9573): 1627-1640.
- [13] Grillo AR, Codato M, Brun P, et al. Direct anti-inflammatory effect of nicotine on macrophages from patients with ulcerative colitis (UC)[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): S-130
- [14] Oertel S, Scholich K, Weigert A, et al. Ceramide synthase 2 deficiency aggravates AOM-DSS-induced colitis in mice: role of colon barrier integrity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017(74): 3039-3055.
- [15] Nolte A, Junginger J, Baum B, et al. Heterogeneity of macrophages in canine histiocytic ulcerative colitis[J]. *Innate Immun*, 2017, 23(3): 228-239.
- [16] Ivan M Roitt, Peter J Delves. Roitt免疫学基础[M]. 10版. 丁桂凤, 译. 北京: 高等教育出版社, 2005: 244.
- Ivan M Roitt, Peter J Delves. Roitt's essential immunology[M]. 10th ed. DING Guifeng. Beijing: Higher Education Press, 2005: 244
- [17] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 805-820.
- [18] Xiao F, Sun B, Li J, et al. Direct inhibition of HMGB1 by neutralizing antibody ameliorates experimental colitis in mice via TLR4-myD88 pathway[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S1003.
- [19] Aguilera M, Darby T, Melgar S. The complex role of inflammasomes in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases-lessons learned from experimental models[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(6): 715-730.
- [20] Yu ZH, Huang F, Xu N, et al. Expression of toll-like receptor 4, CD14, and NF- κ B in chinese patients with ulcerative colitis[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2011, 32(1): 47-56.
- [21] Szumilas D, Krysiak R, Okopień B. The role of TLR4 receptor in development of inflammation and carcinogenesis in ulcerative colitis and pharmacotherapy of this disorder[J]. *Wiad Lek*, 2013, 66(1): 3-9.
- [22] Setia S, Nehru B, Sanyal SN. Activation of NF- κ B: bridging the gap between inflammation and cancer in colitis-mediated colon carcinogenesis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(1): 119-128.
- [23] Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1319(1): 82-95
- [24] Bauer C, Duewell P, Mayer C, et al. Colitis induced in mice with dextran sulfate sodium (DSS) is mediated by the NLRP3 inflammasome[J]. *Gut*, 2010, 59(9): 1192-1199.
- [25] Mohammed HA, Mirshafiey A, Vahedi H, et al. Immunoregulation of inflammatory and inhibitory cytokines by vitamin D3 in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85(6): 386-394.
- [26] Balding J, Livingstone WJ, Conroy J, et al. Inflammatory bowel disease: the role of inflammatory cytokine gene polymorphisms[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 13(3): 181-187.
- [27] Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 896-910.
- [28] Wu XF, Ouyang ZJ, Feng LL, et al. Suppression of NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome activation in macrophages is responsible for the amelioration of experimental murine colitis by the natural compound fraxinellone[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 281(1): 146-156.
- [29] Siebel C, Lendahl U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4): 1235-1294.
- [30] Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, et al. Suppression of *hath1* gene expression directly regulated by *hes1* via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(11): 2251-2260.
- [31] Fung E, Tang SM, Canner JP, et al. Delta-like 4 induced notch signaling in macrophages: implications for inflammation[J]. *Circulation*, 2007, 115(23): 2948-2956.
- [32] Nakano T, Fukuda D, Koga J, et al. Dll4-notch signaling in macrophage activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(10): 2038-2047.
- [33] Monsalve E, Ruiz-Garcia A, Baladron V, et al. Notch1 up regulates LPS-induced macrophage activation by increasing NF- κ B

- activity[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(9): 2556-2570.
- [34] 黄超, 杨今实, 叶晶, 等. Notch1信号通过TRAF6参与TLR4介导的NF- κ B激活[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(8): 673-677.
- HUANG Chao, YANG Jinshi, YE Jing, et al. Notch1 signalling enhances TLR4-mediated NF- κ B activation through regulating TRAF6[J]. *Immunological Journal*, 2017, 33(8): 673-677.
- [35] Yue S, Li C, Ke M, et al. Notch signal regulates inflammasome NLRP3 activation in liver ischemia and reperfusion injury[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(2): 508-509.
- [36] Shah A, Alhusayen R, Amininik S. The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa[J]. *Inflamm Res*, 2017, 11(66): 931-945.
- [37] Jiang L, Ke M, Shi Y, et al. Blockade of notch signaling promotes acetaminophen-induced liver injury[J]. *Immunol Res*, 2017, 65(3): 739-749.

(本文编辑 平静波)

本文引用: 闫曙光, 许小凡, 李倩, 惠毅, 李京涛, 魏海梁. 基于Notch/NF- κ B/NLRP3信号通路的巨噬细胞活化与溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(10): 1174-1178. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180693

Cite this article as: YAN Shuguang, XU Xiaofan, LI Qian, HUI Yi, LI Jingtao, WEI Hailiang. Progress in the study of macrophage activation and ulcerative colitis from the Notch/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(10): 1174-1178. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.180693

领跑者 5000——中国精品科技期刊顶尖学术论文平台 (F5000)

为了进一步推动我国科技期刊的发展, 提高其整体水平, 更好地宣传和利用我国的优秀学术成果, 起到引领和示范的作用。中国科学技术信息研究所(中信所)在中国精品科技期刊中遴选优秀学术论文, 建立了“领跑者5000——中国精品科技期刊顶尖学术论文平台(F5000)”, 集中对外展示和交流我国的优秀学术论文。

在《中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)》的基础上, 计算每篇论文在5年时间窗口内累计被引用的次数。强化单篇论文定量评估方法的研究和实践。采用定量分析和定性分析相结合的方法, 对学术期刊的质量和影响力作了进一步的科学评价, 遴选新的精品科技期刊, 并从每种精品期刊中择优选取这5年期间发表的最多20篇学术论文作为F5000的提名论文。

中信所与汤森路透集团达成了合作意向, 汤森路透提供F5000论文被SCI论文引用的数据链接, 经过汤森路透中国公司与美国总部技术人员的多次协调, 目前这一工作已基本实现, F5000平台实现2个月更新一次被引次数, 并提供F5000论文在*Web of Science*中引用链接。*Web of Science*在2013年提供F5000论文的被引次数和引用链接以来, F5000论文的被引次数显著增长。未来, F5000将进入汤森路透的Incites评价数据库系统平台, 成为*Web of Science*的一部分。

中信所与爱思唯尔合作建立了“F5000和Mendeley学者俱乐部”, 开展对入选学者俱乐部的研究人员的推荐、管理、培训等活动, 向国际同行展示中国在世界科研领域居于领先地位的研究成果和科学家, 为我国优秀学者营造国际高端学术交流环境。

中信所将与日本JST在F5000项目方面进行合作, 实现F5000论文信息、引文信息与JST旗下J-stage中日文论文信息、引文信息互换与共享。旨在深化中日两国科技合作, 深入了解双方顶尖科研成果的相互影响状态和趋势。

中信所向约翰威立国际出版公司推荐F5000的作者, 作为其期刊评审专家或期刊编委会成员, 面向第一批推荐作者的专家培训会已在2013年11月份召开, 并颁发了证书, 今后将继续举办推荐专家培训会。